

ETIOLOGIAS DE CEPAS BACTERIANAS ISOLADAS DE HEMOCULTURA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM CÂNCER

ETIOLOGIES OF BACTERIAL STRAINS SAMPLES ISOLATED FROM BLOOD CULTURES OF CANCER PEDIATRIC PATIENTS

BIANCA DE OLIVEIRA FONSECA¹; SORAIA TAVEIRA ROUXINOL²; ANA MUNHOZ ALBUQUERQUE CAVALCANTI³; ANA CLÁUDIA ROSA⁴; JOSÉ AUGUSTO ADLER PEREIRA⁵

1. Enfermeira do Serviço de Controle de Infecção do Hospital Federal da Lagoa (HFL), Rio de Janeiro/RJ, Brasil
2. Médica no Hospital Federal da Lagoa (HFL), Rio de Janeiro/RJ, Brasil
3. Médica Infectologista no Hospital Federal da Lagoa (HFL), Rio de Janeiro/RJ,
4. Professora Associada da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) /UERJ, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
5. Professor Associado da Faculdade de Ciências Médicas, (FCM) /UERJ, Rio de Janeiro/RJ, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: As Infecções Primárias da Corrente Sanguínea (IPCS) são eventos adversos graves, especialmente para pacientes vulneráveis. Objetivos: Dados de UTIs pediátricas apontam casos de IPCS majoritariamente por *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, Complexo *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia spp.* e *P. aeruginosa*. Do total de pacientes, 25 estavam neutropênicos e 5 não. Métodos: A análise de dados evidenciou que cateteres de curta permanência foram mais suscetíveis às IPCS que os de longa permanência. Resultados: Os resultados evidenciaram que a presença de doença onco-hematológica foi diferencial para hemoculturas positivas em neutropênicos, onde *Staphylococcus epidermidis* foi o principal agente identificado entre as bactérias Gram-positivas e *Klebsiella pneumoniae*, entre as Gram-negativas, que causou mais morbi-mortalidade. Conclusão: Apesar de limitada avaliação de fatores de patogenicidade/virulência e da não investigação de genes de resistência aos antimicrobianos nas cepas analisadas, considera-se que a quimioterapia favorece processos de translocação de bactérias intestinais. A *K. pneumoniae* foi o agente mais frequente nos casos de IPCS e prováveis alterações podem ser decorrentes de processos de colonização associáveis às diversas internações dos pacientes.

Palavras-chave: Infecção de corrente sanguínea, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Primary bloodstream infections (PBSIs) are serious adverse events, especially for vulnerable patients. Objectives: Data from pediatric ICUs indicate that PBSI cases are predominantly caused by coagulase-negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* complex, *Serratia spp.*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Of the total patients, 25 were neutropenic, and 5 were not. Methods: Data analysis showed that short-term catheters were more susceptible to PBSIs than long-term catheters. Results: The results indicated that the presence of onco-hematologic disease was a differentiating factor for positive blood cultures in neutropenic patients, where *Staphylococcus epidermidis* was the main agent identified among Gram positive bacteria, and *Klebsiella pneumoniae* among Gram-negative bacteria, which caused greater morbidity and mortality.

Despite the limited evaluation of pathogenicity/virulence factors and the lack of investigation of antimicrobial resistance genes in the strains analyzed, it is considered that chemotherapy favors the translocation of intestinal bacteria. *K. pneumoniae* was the most frequent agent in PBSI cases, and probable changes may be due to colonization processes associated with the patients' multiple hospitalizations.

Keywords: Bloodstream infection, *Staphylococcus* sp, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a segunda causa de morte na população infantil é o câncer e para o seu tratamento é necessário o uso de acessos venosos centrais (CVC). Estes cateteres são imprescindíveis para o tratamento completo desses pacientes, sendo a infecção da corrente sanguínea um dos principais fatores relacionados à perda de funcionalidade de dispositivos venosos.¹ As taxas de Infecções Primárias da Corrente Sanguínea (IPCS) também dependem dos tipos de dispositivos que são utilizados e escolhidos para a terapia medicamentosa.

Devido à subjetividade na classificação das IPCSs, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) uniformizou a notificação dessa infecção em todo país. De forma prática, as IPCSs foram divididas em infecções com hemocultura positiva, que correspondem às infecções primárias da corrente sanguínea com comprovação laboratorial (IPCSL) e em infecções caracterizadas somente por critérios clínicos, infecções primárias da corrente sanguínea clínica (IPCSC).²

Atualmente, apesar de as IPCSC não serem infecções de notificação obrigatória em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de adultos, pediátricas e neonatais, elas devem ser acompanhadas e notificadas nesses setores nas instituições de saúde.³

As IPCSs são um problema mundial especialmente para pacientes vulneráveis, como os pediátricos, pois possuem especificidades que devem ser consideradas como as taxas mais elevadas de infecção, incluindo maior suscetibilidade relacionada à morbimortalidade e maior tempo de duração das infecções.⁴

Crianças hospitalizadas e com diagnóstico de câncer apresentam maior risco de adquirir infecções, principalmente pacientes hemato-oncológicos, que necessitam de um período de internação maior, podem ser colonizadas pela microbiota hospitalar e ainda possuem suas barreiras naturais menos efetivas devido aos efeitos tóxicos da quimioterapia e a imunodepressão causada pelo câncer. Na maioria das situações, as infecções estão associadas ao uso de CVC.^{5,6}

Neste contexto pediátrico, destaca-se que pacientes com neoplasias hematológicas têm maior risco de adquirir IPCS, uma vez que são pacientes gravemente imunocomprometidos devido à doença subjacente, à terapia anti-neoplásica e/ou ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.⁷ Segundo Ziegler Pellegrini e Safdar⁸ um estudo de meta-análise realizado em pacientes de UTI sugeriu que a IPCS agrava o curso clínico dos pacientes hemato-oncológicos e contribui para a mortalidade geral.

Os critérios diagnósticos para notificação das IPCS foram atualizados em 2017. Nesta atualização foi incluído um fluxograma para facilitar a correta identificação do agravo e, pela primeira vez, foi acrescido o conceito de IPCSL confirmada associada ao dano de barreira mucosa, em virtude da mucosite associada a algumas modalidades de quimioterapia ou a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro, associadas à neutropenia, poderem facilitar a translocação bacteriana causando Infecção da Corrente Sanguínea (ICS).³

Uma das principais características de pacientes imunossuprimidos em tratamento de câncer é a neutropenia.⁹ Esse quadro é caracterizado por uma contagem de granulócitos abaixo de 500 células por milímetro cúbico.¹⁰ Se essa contagem de glóbulos brancos for acompanhada por episódios febris, com temperaturas superiores à 38°C, considera-se que o paciente em questão apresenta quadro de neutropenia febril. A emergência de patógenos multirresistentes representa um importante desafio no tratamento de pacientes oncológicos imunossuprimidos e, no que se refere ao contexto pediátrico, está relacionada ao aumento da taxa de mortalidade infantil.¹¹

Pacientes oncológicos pediátricos têm sua sobrevida bastante reduzida em decorrência de complicações graves, sendo a febre a principal razão que os levam a procurar os serviços de emergência pediátrica. Cerca de 0,9% a 39% dos pacientes oncológicos febris não neutropênicos são bacterêmicos e, aproximadamente, 7,3% dos pacientes oncológicos que são admitidos em serviços de emergência apresentam hemoculturas bacterianas positivas. Entre os fatores que favorecem o desenvolvimento de sepse são as infecções do trato respiratório superior, neuroblastoma, outros diagnósticos de câncer e o uso de cateter venoso central.¹²

Infecções da corrente sanguínea em pacientes neutropênicos têm como principal agente os SCNs (Staphylococci coagulase negativos) e estes têm grande facilidade em adquirir genes de resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar, o que dificulta o tratamento do paciente. Este fenótipo de resistência em *S. epidermidis* e *S. haemolyticus* isolados no ambiente hospitalar é comum, sendo a porcentagem de resistência à oxacilina em torno de 80%. Ainda é discutida a função dessas espécies como reservatórios de genes de resistência, portanto, análises e investigações devem ser realizadas para nortear medidas de higiene, vigilância e de prevenção no ambiente hospitalar.¹³

Ao longo do tempo, os agentes etiológicos da neutropenia febril foram mudando. Bactérias Gram negativas tiveram grande importância na etiologia desse quadro durante a década de 1970, enquanto na década de 1990, as mais associadas foram as Gram positivas, principalmente as relacionadas ao gênero *Staphylococcus*. Mais recentemente, vem sendo notado o predomínio de microrganismos Gram negativos, relacionado a cepas de *Klebsiella* spp. e *E. coli*. Tais alterações epidemiológicas podem ser justificadas pelas diferentes abordagens utilizadas em pacientes oncológicos, tais como utilização profilática de fluoroquinolonas e uso de cateter intravascular. Também não se pode deixar de considerar o aumento na ocorrência de mucosite severa associada ao uso da quimioterapia.^{11, 14, 15}

A determinação de agentes etiológicos de IPCS, por meio da detecção de genes bacterianos rRNA16S, por Polymerase Chain Reaction (PCR) e ensaios de microarray, pode contribuir muito para a rapidez do diagnóstico. As ferramentas de biologia molecular trazem grandes benefícios para auxiliar no diagnóstico rápido e seguro de agentes etiológicos nas IPCS, mas para implementação desta metodologia, exige-se investimento em recursos que não são acessíveis à maioria das instituições de saúde. Buscamos descrever as características dos pacientes pediátricos, com doenças onco-hematológicas, quanto a idade e sexo (demográficas), à presença de neutropenia e ao tipo de cateter (curta ou longa permanência); avaliar a associação entre o uso de cateter em pacientes e a ocorrência de infecção primária de corrente sanguínea; identificar espécies bacterianas por métodos fenotípicos e moleculares e determinar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos.

MÉTODOS

Delineamento do estudo e variáveis

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo, com abordagem quantitativa dos dados, que analisou amostras bacterianas isoladas em hemoculturas de pacientes pediátricos hospitalizados no período de agosto de 2015 a agosto de 2016. O local do estudo foi o serviço de Pediatria de um Hospital Federal localizado no município do Rio de Janeiro. Este serviço é composto por 10 enfermarias de pediatria clínica e cirúrgica, cada enfermaria possui 2 leitos, 10 leitos de terapia intensiva pediátrica, e um ambulatório de hematologia pediátrica, onde são realizadas consultas, coleta de exames laboratoriais e administração de quimioterápicos. Esta pesquisa foi realizada em colaboração com o laboratório de Microbiologia do referido hospital associado ao Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (DMIP-FCM-UERJ), local onde as cepas bacterianas foram analisadas.

A amostragem se deu por conveniência, considerando as hemoculturas de todos os pacientes pediátricos no período de agosto de 2015 a agosto de 2016, conforme os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes com diagnóstico de doenças onco-hematológicas que apresentaram hemocultura com crescimento microbiano e consideração de ocorrência de infecção, quando duas ou mais hemoculturas apresentaram crescimento do mesmo microrganismo e os pacientes não apresentassem foco infeccioso identificável em outro sítio (pulmonar, urinário etc.) durante o período estudado. Foi incluída uma amostra por paciente relacionada a infecção ou a colonização. Cepas bacterianas que apresentassem intervalo de datas de isolamento superior a 14 dias de um mesmo paciente também foram incluídas. Os critérios de exclusão foram pacientes que apresentassem hemocultura positiva, porém relacionadas à infecção secundária de corrente sanguínea, que seriam aqueles com hemocultura positiva com foco infeccioso identificável em outro sítio (pulmonar, urinário etc.).

Coleta de amostras bacterianas isoladas nas hemoculturas na rotina do laboratório de microbiologia da instituição hospitalar

A rotina de avaliação dos pacientes com suspeita clínica de sepse (sinais clínicos como febre, taquicardia, hipotensão, oligúria, entre outros), infecção primária da corrente sanguínea e, também, aqueles que, na admissão ou durante a internação, estavam com neutropenia febril, inclui a solicitação de exames bacteriológicos pela equipe clínica do hospital em que o estudo foi realizado. Desta forma, salienta-se que tanto a solicitação como a coleta de sangue para as hemoculturas analisadas acontecem como conduta clínica de rotina na unidade em apreço, independentemente do presente estudo. As cepas bacterianas foram encaminhadas e incluídas na Coleção de Bactérias do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (DMIP-UERJ). Os dados para cadastro dessas amostras de sangue para culturas foram obtidos nas fichas de encaminhamento que incluem dados referentes às características dos pacientes, uso de antimicrobiano, uso de cateter venoso central, lock terapia nos cateteres totalmente implantados, neutropenia, sintoma abdominal e a classificação de IPCS a partir dos critérios definidos pela ANVISA.³

Todas as amostras bacterianas foram estocadas em solução de leite desnatado a 10% (Skim Milk; Difco Laboratories, Detroit, Michigan, EUA), contendo glicerol a 10% e mantidas a -20°C até a realização dos testes.

Identificação bacteriana no laboratório assistencial

As cepas bacterianas tiveram sua identificação inicial realizada no laboratório assistencial com uso do sistema automatizado VITEK® 2 System com software versão 6.01 (bioMérieux, França). Para a identificação de cepas Gram positivas e Gram negativas, foram utilizados os cartões VITEK® 2 GP e GN (bioMérieux, França) respectivamente. A probabilidade da exatidão de identificação (nível de confiança) é dividida em quatro grupos: excelente (96% a 99%), muito bom (93% a 95%), bom (89% a 92%) e aceitável (85 a 88%).

Identificação bacteriana por espectrometria de massa

Essa etapa do trabalho foi realizada em colaboração com o Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IMPG-UFRJ). Todas as cepas bacterianas tiveram sua identificação confirmada por análise proteômica, utilizando a técnica de espectrometria por Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz - Tempo de voo (MALDI-TOF MS). Com o auxílio de um palito de madeira, uma pequena amostra da colônia isolada no meio Mueller Hintonagar (BD®, Heidelberg, Alemanha) foi transferida para um poço da placa 96 (Bruker Daltonik GmbH, Alemanha). A cada poço foi adicionada uma alíquota de 10 µL de matriz ácido alfa-ciano hidroxicinâmico (CHCA - Bruker Daltonik GmbH, Alemanha) e colocado para secar em temperatura ambiente.

Identificação bacteriana por sequenciamento de fragmento de DNA

Para a identificação em espécie de um microrganismo exigente e raramente isolado na rotina da instituição hospitalar estudado foi empregado o sequenciamento do gene rDNA16S da bactéria. O sequenciamento do produto de amplificação foi realizado em colaboração com a Rede de Plataformas Tecnológicas Fiocruz – Genômica, Rio de Janeiro, usando-se o DYEnamic ET terminator kit (Amersham-biosciences, São Paulo, Brasil) e as reações foram aplicadas no Sequenciador ABI 3730xL. As sequências foram confrontadas com sequências depositadas em bancos de dados (NCBI) para a identificação bacteriana.

Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos

As cepas tiveram seu perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos obtidos, também no laboratório assistencial, empregando-se o sistema automatizado VITEK® 2 System com o software versão 6.01 (bioMérieux, França).

Para as cepas Gram positivas, utilizou-se o cartão VITEK® 2 AST-637 (bioMérieux, França). Os seguintes antimicrobianos foram analisados: ácido fusídico (AFS), ampicilina (AMP), benzilpenicilina (PEN), ciprofloxacina (CIP), clindamicina (CLIN), estreptomicina HLR (HLR-ST), eritromicina (ERI), gentamicina (GEN), gentamicina HLR (HLR-GE), linezolida (LIN), moxifloxacina (MOX), norfloxacina (NOR), oxacilina (OXA), rifampicina (RIF), teicoplanina (TEC), tigeciclina (TIG), trimetoprim-sulfametoxazol (SMX), vancomicina (VAN). No caso de amostras Gram negativas, aplicou-se o cartão VITEK® 2 AST-239 (bioMérieux, França). Os seguintes antimicrobianos foram analisados: amicacina (AMI), ampicilina (AMP), ampicilina-sulbactam (APS), cefepima (CPM), cefoxitina (CFO), ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO), cefuroxima (CRX), ciprofloxacina (CIP), ertapenem (ERT), gentamicina (GEN), imipenem (IMP), meropenem (MER), piperacilina-tazobactam (PPT) e tigeciclina (TIG).

Processamento e análise dos dados

Os dados obtidos foram analisados com uma abordagem quantitativa à luz da estatística descritiva e tabulados com o uso do programa Microsoft Excel Office XP®. Para as variáveis contínuas relacionadas ao paciente, como faixa etária, perfil de microrganismos e resistência, foram realizadas medidas de frequência absoluta e relativa (porcentagem). Para as associações foi avaliada significância estatística (p) pelo qui-quadrado (χ^2), considerando o nível de significância de 0,05.

Procedimentos éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e foi aprovado com número do Parecer: 4.502.848. CAAE: 41955320.4.0000.5259.

RESULTADOS

Pacientes

Durante o estudo (ao longo dos 12 meses de coleta, entre agosto de 2015 e agosto de 2016), foram incluídos 50 pacientes, destes, 45 se enquadravam nos critérios de inclusão estabelecidos pelo estudo. Cinco pacientes foram excluídos, um por estar fora da faixa etária, dois pelo espécime clínico ser diferente de sangue e outros dois por apresentar infecção secundária da corrente sanguínea. Do total de pacientes, 25/45 (55,6%) tinham doença onco-hematológica, entre estes, 20/25 (80%) estavam neutropênicos e 5/25 (20%) não neutropênicos no momento da coleta, enquanto os pacientes onco-hematológicos eram em sua maioria da faixa etária pré-escolar seguida de escolar e lactentes, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes pediátricos onco-hematológicos com hemocultura positiva de acordo com a faixa etária, sexo e setor de internação

Faixa etária	Pacientes onco-hematológicos				
	Feminino	Masculino	CTI Pediátrico	Enfermaria	Total
	n	n	n	n	n
0 a 28 dias (neonatal)	0	0	0	0	0
>28 dias-2 anos (lactente)	1	2	0	3	3
3 - 6 anos (pré-escolar)	3	7	1	9	10
7 - 11 anos (escolar)	2	6	2	6	8
12- 18 anos (adolescente)	2	2	1	3	4
Total	8	17	4	21	25

A maior parte dos pacientes onco-hematológicos, 10/25 (40%) era da faixa etária escolar e estavam internados na enfermaria pediátrica. O sexo masculino prevalece nos dois grupos de pacientes. Não encontramos diferença estatística quanto à distribuição dos pacientes por faixas etárias.

Quando associados os tipos de cateter central, classificados em curta permanência (cateteres periféricos e cateteres centrais), que em pacientes pediátricos (cateteres periféricos) não possuem rotina de troca, ambos devem ser avaliados continuamente para necessidade da retirada, monitorização hemodinâmica, etc.) e longa permanência (cateteres tunelizados que podem permanecer implantados por meses e até anos, ou seja, com acesso seguro em terapias de longa duração, como doenças onco-hematológicas entre outras). Com a presença de IPCS, conforme mostrado na Tabela 2, observou-se que os pacientes portadores de cateteres de longa permanência apresentaram maior número de ocorrência de IPCS do que aqueles portadores de cateteres de curta permanência nos pacientes onco-hematológicos com neutropenia, entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. É importante ressaltar que nove pacientes onco-hematológicos sem neutropenia apresentaram dois ou mais episódios de IPCS (dados não mostrados).

Tabela 2. Associação dos tipos de cateter inserido nos pacientes pediátricos onco hematológico com neutropenia, quanto à presença de infecção primária da corrente sanguínea.

Tipos de Cateter	IPCS*	Sem IPCS*	Total
	n	n	n
Curta Permanência	5	4	9
Longa Permanência	22	9	31
Total	27	13	40

*IPCS: Infecção primária da corrente sanguínea.

Cepas bacterianas

Identificação das amostras bacterianas nos pacientes onco-hematológicos com neutropenia, foram isoladas 21 enterobactérias (11 *K. pneumoniae*, 7 *E. coli*, 3 *E. cloacae*), 2 *P. aeruginosa*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Candida parapsilosis* e 3 *Brevibacterium celere*. Já nos pacientes onco-hematológicos sem neutropenia, foram isoladas espécies bacterianas como *Campylobacter jejunii*, *Brevibacterium celere* e *Pantoea sp.* A maior parte das espécies bacterianas foram provenientes de episódios de IPCS, exceto para as espécies de SCN, onde quase a totalidade estava envolvida em casos de não-IPCS (Tabela 3). Somente um episódio de IPCS foi causado por SCN em paciente neutropenia (caso 17, cepa 47 - *S. epidermidis* na Tabela 4). Nas hemoculturas de pacientes (com ou sem neutropenia), conseguimos detectar espécies, recorrendo a métodos não convencionais de identificação, não correspondentes a patógenos "clássicos", mas podendo corresponder a oportunistas como *Corynebacterium sp.*, *Sphingomonas paucimobilis* e *Francisella tularensis* (Tabela 4). Entretanto, *Brevibacterium celere*, um microrganismo não associado a infecções humanas, foi isolado em hemoculturas de 4 diferentes pacientes (Tabela 5).

Identificação bacteriana

Aproximadamente três quartos das amostras bacterianas (54/79,4%) apresentaram concordância na identificação entre o VITEK® 2 System, realizado no laboratório de origem, e o MALDI-TOF MS, aplicado como instrumento de confirmação dos dados. Nos 12 casos de discordância na identificação, sete apresentaram score acima de 2, caracterizando certeza na identificação em espécie, e cinco delas apresentaram scores entre 1,7 e 1,99, relacionado a nível de confiança em gênero (Tabela 5).

Tabela 3. Distribuição das espécies bacterianas e seus marcadores de resistência aos antimicrobianos recuperados de hemoculturas de pacientes pediátricos onco-hematológicos com neutropenia.

Paciente	Amostra	Espécie	Episódio de IPCS (I)/ Episódio de contaminação (C)	Marcadores de resistência
1	9	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS1	CIP-GEN-TIG-APS-CPM-CAZ-CRO-CRX*
2	2	<i>S. epidermidis</i>	C1	PEN-CIP-CLIN-ERI-MOX-NOR-OXA-RIF-
2	10	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS1	MS
2	17****	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS2	MS
3	14	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS1	MS
5	113	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS1	MS
7	38	<i>S. epidermidis</i>	C1	PEN-OXA*
7	59	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS1	TIG-APS-CPM-CFO-CAZ-CRO-CRX-PPT*
7	38	<i>S. epidermidis</i>	C1	PEN-OXA*
7	80	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS2	CIP-TIG-APS-CPM-CAZ-CRO-CRX*
8	53	<i>P. aeruginosa</i>	IPCS1	APS-CFO-CRO-CRX
8	60	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS2	APS-CPM-CAZ-CRO-CRX-PPT*
8	62	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS3	APS-CPM-CAZ-CRO-CRX-PPT*
8	79	<i>E. coli</i>	IPCS4	MS
8	68	<i>S. saprophyticus</i>	C1	PEN-OXA-SUT-AFS*
8	76	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS5	APS-CPM-CAZ-CRO-CRX-PPT*
8	73	<i>K. pneumoniae</i>	IPCS6	MS
8	69	<i>C. parapsolosis</i>	IPCS7	-
11	16	<i>S. hominis</i>	-	C1
12	20	<i>S. epidermidis</i>	C1	PEN-ERI-OXA*
12	39	<i>S. epidermidis</i>	C2	PEN-ERI-OXA-TEC*
12	40	<i>S. epidermidis</i>	C3	PEN-ERI-OXA-TEC*
16	12	<i>B. celere</i>	C1	-
16	45	<i>B. celere</i>	IPCS1	-
16	37	<i>S. hominis</i>	-	C2
17	47	<i>S. epidermidis</i>	IPCS1	PEN-CLIN-ERI-OXA*
18	50	<i>S. hominis</i>	-	C1
18	51	<i>B. celere</i>	-	C2
19	130****	<i>S. hominis</i>	C1	PEN
23	103	<i>P. aeruginosa</i>	IPCS1	APS-CFO-CRO-CRX
23	91	<i>S. hominis</i>	-	C1
31	5	<i>S. maltophilia</i>	IPCS1	-
31	19	<i>E. coli</i>	-	-
34	1	<i>E. coli</i>	-	-
35	3	<i>E. coli</i>	-	-
37	132****	<i>E. coli</i>	-	IPCS1
38	58	<i>E. coli</i>	-	-

39	72	<i>E. coli</i>	-	-
48	30	<i>E. cloacae</i>	IPCS1	AMP-APS-CFO-CRX
48	33	<i>E. cloacae</i>	IPCS2	AMP-APS-CPM-CFO-CAZ-CRO-CRX-GEN*
48	56	<i>E. cloacae</i>	IPCS3	AMP-APS-CFO-CRX

*Perfil de resistência classificados como multirresistentes; **SCN: *Staphylococcus* coagulase negativo; **** amostra não analisada. AMP: Ampicilina; AFS: Ácido fusídico; APS: Ampicilina-Sulbactam; CAZ: Ceftazidima; CFO: Cefoxitina; CLIN: Clindamicina; CPM: Cefepima; CIP: Ciprofloxacino; CRO: Ceftriaxone; CRX: Cefuroxima; ERI: Eritromicina; ERT: Ertapenem; LIN: Linezolida; IMI: Imipenem; MER: Meropenem; MOX: Moxifloxacino; NOR: Norfloxacino; OXA: Oxacilina; PEN: Penicilina; PPT: Piperacilina-Tazobactam; RIF: Rifampicina; SUT: Sulfametoxazol-Trimetoprim; TEC: Teicoplanina; TIG: Tigeciclina; MS: Amostra multisensível; -: antibiograma não padronizado e não realizado

Tabela 4. Distribuição das espécies bacterianas e seus marcadores de resistência aos antimicrobianos recuperadas de hemoculturas de pacientes pediátricos onco-hematológicos sem neutropenia.

Paciente	Amostra	Espécie	Episódio de IPCS (I)/ Episódio de contaminação	Marcadores de resistência
30	66	<i>S. aureus</i>	IPCS1	PEN-OXA*
32	8	<i>B. celere</i>	C1	-
41	134****	<i>C. jejunii</i>	IPCS1	-
42	54	<i>E. faecalis</i>	IPCS1	CLIN-HLR-G
47	26	<i>Pantoea</i>	IPCS1	-

*Perfil de resistência classificados como multirresistentes; **SCN: *Staphylococcus* coagulase negativo; **** amostra não analisada. CLIN Clindamicina; GEN gentamicina; OXA: Oxacilina; PEN: Penicilina; -: antibiograma não padronizado e não realizado.

Tabela 5. Distribuição das espécies bacterianas e seus marcadores de resistência aos antimicrobianos recuperadas de hemoculturas de pacientes pediátricos onco-hematológicos sem neutropenia.

Métodos aplicados na identificação bacteriana					
Pacientes pediátricos onco-hematológicos com neutropenia					
Paciente	Amostra	IPCS*/C**	VITEK® 2 System	MALDI-TOF MS (score)	Sequenciamento do gene 16S rDNA
16	12	C1	**	<i>Brevibacterium celere</i> (2.049)	-
16	45	IPCS1	**	<i>Brevibacterium celere</i> (2.049)	-
18	51	C1	<i>Corynebacterium sp.</i>	<i>Brevibacterium celere</i> (2.049)	-
Pacientes onco-hematológicos sem neutropenia					
Paciente	Amostra	IPCS/C	VITEK® 2 System	MALDI-TOF MS (score)	Sequenciamento do gene 16S rDNA
32	8	C1	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<i>Brevibacterium celere</i> (2.049)	-
41	134	IPCS1	<i>Francisella tularensis</i>	-	<i>Campilobacter jejuni</i>

* IPCS: infecção primária da corrente sanguínea; C: contaminação na hemocultura

As cepas bacterianas 12 e 45 não foram inicialmente, identificadas pelo Sistema VITEK® 2 System Vitek, mas pelo MALDI TOF-MS foram identificadas como *Brevibacterium celere*.

Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos

Para 22 cepas, não foi possível a obtenção de um perfil de resistência aos antimicrobianos, uma vez que em sete amostras não foi observada resistência a nenhum dos antimicrobianos testados (*K. pneumoniae* n = 5; *E. coli* n = 2). Para 11 amostras não existe padronização para realização de antibiograma pelo VITEK® 2 System (*C. albicans* n=1, *C. tropicalis* n=1, *C. parapsilosis* n=1, *Pantoea sp* n = 1, *S. maltophilia* n = 1, *S. sanguinis* n = 1, *S. paucimobilis* n = 1 e *Brevibacterium celere* n= 4) e para quatro amostras, ocorreu a perda da viabilidade do microrganismo (*C. jejuni* n=1, *E. coli* n=2 e *S. hominis* n =1). Diferentes perfis de resistência foram observados nas cepas bacterianas. As maiores diversidades desses perfis entre as espécies foram observadas para SCN (14 perfis), *K. pneumoniae* (4 perfis), *E. cloacae* (4 perfis) e *E. coli* (4 perfis). Entre os perfis de resistência de SCN, aproximadamente 2/3 exibiu marcador para classificá-los como multirresistentes (resistência a OXA). Todos os perfis destacados em *K. pneumoniae* foram multirresistentes (todos com resistência à cefepima e nenhum com resistência ao imipenem). Para *E. cloacae* (2 perfis com resistência a CPM) e para *E. coli*, um único perfil foi classificado como multirresistente (resistência a CPM) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Estudos mostram que, entre os pacientes com câncer, as doenças hematológicas oferecem o maior risco para IPCS para os pacientes com tumores sólidos, assim como para os pacientes com doença hematológica maligna, como leucemia e linfoma.⁶

A neutropenia é o maior fator de risco independente para IPCS e pacientes com esta infecção têm maior mortalidade em comparação a pacientes não neutropênicos. Vale ressaltar que os cateteres totalmente implantados são inseridos através de procedimento cirúrgico, reforçando a necessidade de atualizações e revisão de rotinas, vigilância, treinamentos e verificação de medidas preventivas, através de bundles de inserção e manutenção de CVCs (higienização das mãos, técnica asséptica etc.).^{5,16}

Um estudo transversal realizou uma retrospectiva de IPCS em pacientes onco-hematológicos com cateter venoso de longa permanência e mostrou que este dispositivo estava relacionado a 68% dos casos de IPCS.¹⁷ De fato, pacientes oncológicos em geral, fazem uso de cateteres venosos centrais de longa permanência frequentemente para um tratamento quimioterápico seguro, assim são mais expostos aos riscos de infecção relacionados aos cuidados com o cateter. Dessa forma, faz-se necessário o cuidado rigoroso no manuseio e na infusão de medicamentos, isto mostra que na unidade do estudo, a vigilância e as medidas preventivas parecem ser eficazes e quando estas não são seguidas, o risco de IPCS pode aumentar independente do tipo de cateter.

Infecções da corrente sanguínea associadas ao Port são classificadas com o mesmo critério das que são classificadas como relacionadas aos outros cateteres venosos centrais.³ Embora seja o dispositivo de menor risco, comparado aos outros cateteres venosos, complicações frequentes são encontradas em alguns serviços de saúde. De acordo com o IDSA e pela ANVISA, hemoculturas não devem ser coletadas rotineiramente de pacientes que não apresentam sintomas de IPCS. Em um estudo retrospectivo em instituição de tratamento de crianças com câncer, as principais complica-

ções com este tipo de cateter foram as mecânicas e as infecciosas.⁶

Esta cepa bacteriana, por ser uma espécie exigente para cultivo não foi recuperada para análises posteriores, portanto não foi possível realizar o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Entre as espécies bacterianas isoladas no presente estudo, a maioria era proveniente de episódios de IPCS. No entanto, as espécies de SCN não estavam, na maioria das vezes, associadas a IPCS, com exceção de um caso de IPCS que foi causado por SCN em paciente com neutropenia. Em contraste, bactérias Gram-positivas predominaram em hemoculturas de pacientes com diagnóstico de imunodeficiências e outras condições não oncológicas e não hematológicas.⁴

Özalp Gerçeker, Yardımcı e Aydınok¹⁷ verificaram SCN em 47,6% dos pacientes onco-hematológicos, sendo a espécie mais frequente nas infecções da corrente sanguínea. Outro estudo mostrou, em pacientes pediátricos neutropênicos, que amostras de *E. coli* foram os microrganismos mais frequentemente observados.¹⁸

As bactérias Gram-negativas com um perfil de multirresistência representaram 40% dos casos de infecções bacterianas, a principal espécie associada foi *K. pneumoniae* (66,6%). Esta espécie bacteriana se mostrou responsável por um risco maior de admissão em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e morte em outro estudo.⁴ Nossos achados, também contrastam com Schonardie, Beck e Rigatto, reconhecendo que correspondem a infecções em pacientes neutropênicos exclusivamente.¹⁹ Os autores determinaram as etiologias de infecções da corrente sanguínea, detectando SCN (40,1%) como mais frequente agente e *E. coli* mais frequentemente isolada (13,2%) do que *Klebsiella spp.* (13,2).

No presente estudo, não foi prevalente o isolamento de enterobactérias multirresistentes a prevalência de enterobactérias MDR foi baixa, mesmo, quando consideramos, tanto agentes de infecção quanto microrganismos contaminantes. Entre os perfis de resistência observados em meio aos *Staphylococcus sp.*, o perfil fenotípico de multirresistência (resistência a OXA – MRSA e MRSE) foi observado na quase totalidade das amostras bacterianas. É sabido que, em casos graves causados por *Staphylococcus sp.* resistentes à oxacilina, a opção terapêutica mais comumente adotada é a vancomicina. No entanto, recentemente, foi relatado o caso de um paciente em nosso país com uma infecção da corrente sanguínea causada por uma amostra resistente à vancomicina. O número crescente de infecções relatadas causadas por *Staphylococcus sp.* resistente no Brasil torna necessário estudos de vigilância para ajudar a entender como essas cepas circulam em ambientes de saúde.^{20, 21} Essas complicações infecciosas em algumas situações levam à necessidade de avaliar a eventual necessidade de remoção do dispositivo intravenoso.⁶

Cepas de enterobactérias isoladas das hemoculturas de pacientes neutropênicos e com doença onco-hematológica foram analisadas, as espécies mais prevalentes deste grupo foram *K. pneumoniae* e *E. coli*, que compõem a microbiota intestinal. Amostras de *Klebsiella spp.* foram mais prevalentes, podendo este achado ser justificado pela modificação da microbiota destes pacientes devido aos múltiplos atendimentos e internações no ambiente hospitalar devido à sua condição de saúde. A colonização intestinal por *K. pneumoniae* está marcadamente associada à hospitalização.²²

No total, isolamos 4 cepas de *K. pneumoniae*, 1 cepa de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de terceira geração. A resistência a esses antimicrobianos está relacionada, principalmente, à produção de enzimas do tipo ESBL, que são os genes mais comumente associados, em todo o mundo, incluindo

o Brasil, blaCTX-M e blaSHV.^{23,24} Uma limitação do nosso estudo foi não ter buscado os mecanismos genéticos associados a essa resistência. Uma limitação de nosso estudo foi a de não pesquisarmos a presença desses genes.

A avaliação de bacteremia em pacientes com câncer deve ser considerada e classificada como IPCS, de acordo com o novo critério (quebra de barreira e mucosa) recomendado pelos critérios nacionais de classificação de IRAS.³ Portanto esta definição pretende identificar bacteremias neste grupo de pacientes, relacionado com a quebra da barreira mucosa, favorecendo a translocação de bactérias do trato gastrointestinal que não estão diretamente relacionadas a infecção do CVC.⁵

As taxas de infecção são menores quando são utilizados cateteres tunelizados com cuff, port totalmente implantados no tecido subcutâneo e cateter venoso central inserido por via periférica (PICC) e cateter tunelizado sem cuff, em relação aos cateteres não tunelizados de curta duração. Os PICCs têm sido utilizado frequentemente neste grupo de pacientes, pois permanecem por um longo tempo e possuem menos complicações em relação a infecção em comparação aos outros cateteres.⁵ Alguns outros estudos em neonatologia mostram que o cateter venoso central apresenta menor risco de infecção que o periférico nesta população.²⁵

O uso frequente de cateteres indica a rotineira avaliação das condições clínicas dos pacientes e do CVC para o diagnóstico das IPCS relacionadas a este dispositivo, e para isto, é necessária a coleta de exames, sendo o mais frequente, a hemocultura. A coleta de hemocultura é amplamente utilizada para o diagnóstico de sepse e IPCS. No entanto, o diagnóstico laboratorial em pacientes com sinais e sintomas de IPCS causado por agentes etiológicos de diversas espécies bacterianas pode ser difícil, principalmente para neonatos e crianças, sendo necessária a avaliação combinada de aspectos clínicos e suporte laboratorial. Em muitas situações clínicas, a positividade das hemoculturas é baixa, repetidamente menor do que 30%. Alguns pacientes podem apresentar resultados de hemoculturas falso negativos, por uso prévio de antimicrobianos ou por coleta da hemocultura em momentos nos quais não havia bacteremia.³

CONCLUSÃO

As coletas de sangue para hemoculturas são especialmente difíceis em crianças, tanto devido às questões de diagnóstico clínico, quanto às necessárias limitações de volume e de quantidade das amostras de sangue. Na criança com câncer, há também a dificuldade maior de determinar se os isolamentos de microrganismos correspondem a infecção ou são devidos a contaminação. A ocorrência de neutropenia, entre outras condições que determinam imunossupressão, associa-se às lesões de mucosas, promovendo translocação bacteriana, a partir da microbiota intestinal. As múltiplas interações, decorrentes de remissões, são fator complicador desde que ensejam a colonização por cepas bacterianas hospitalares. Adicionalmente, como grande desafio temos que os pacientes hematológicos são mais propensos a infecções por microrganismos não detectáveis por rotinas da microbiologia clínica, havendo a necessidade de métodos de biologia molecular para a detecção, o que não é acessível para a maioria das instituições de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho RV. Infecções por corinebactérias não diftéricas em cateter venoso central de pacientes oncológicos pediátricos [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2015.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil), Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Efeitos Adversos (UIPEA), Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Corrente sanguínea: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde [Internet]. 2008 [Cited 2019 Jan 04]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infeccoes_assistencia_saude.pdf.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil), Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Efeitos Adversos (UIPEA), Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Manual de medidas de prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. 2017. Chapter 3.
4. Amancio L, Ihle Garcia Giamberardino H, Ferreira E, Matucheski B, Garcia Giamberardino AL. Epidemiological surveillance of health care-associated infections in a pediatric hematopoietic stem cell transplantation unit in South Brazil. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2021 Jun [Cited 2023 Oct 12];23(3):e13532. doi: 10.1111/tid.13532.
5. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, Kochanek M, Koldehoff M, Kostrewa P, Claßen AY, Mellinshoff SC, Metzner B, Penack O, Ruhnke M, Vehreschild MJGT, Weissinger F, Wolf HH, Karthaus M, Hentrich M. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* [Internet]. 2021 Jan [Cited 2023 Oct 12];100(1):239-59. doi: 10.1007/s00277-020-04286-x.
6. Gowin E, Świątek-Kościelna B, Mańkowski P, Januszkiewicz-Lewandowska D. The profile of microorganisms responsible for port-related bacteremia in pediatric hemato-oncological patients. *Cancer Control* [Internet]. 2020 Jan-Dec [Cited 2023 Oct];27(1):1073274820904696. doi: 10.1177/1073274820904696.
7. Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, Vonberg RP, Ebadi E. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 24 [Cited 2019 Sep 18];15(1):e0227772. doi: 10.1371/journal.pone.0227772.
8. Ziegler MJ, Pellegrini DC, Safdar N. Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *Infection* [Internet]. 2015 Feb [Cited 2022 Oct 23];43(1):29-36. doi: 10.1007/s15010-014-0689-y.
9. Carvalho AS, Lagana D, Catford J, Shaw D, Bak N. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infect Dis Health* [Internet]. 2020 Feb [Cited 2021 Nov 22];25(1):22-9. doi: 10.1016/j.idh.2019.08.006.
10. Moskalewicz RL, Isenalumhe LL, Luu C, Wee CP, Nager AL. Bacteremia in nonneutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters in the ED. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017 Jan [Cited 2022 Feb 10];35(1):20-4. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.028.
11. Kar Y D, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatrics Ar* [Internet]. 2017 Dec 1 [Cited 2021 Sep 12];52(4):213-20. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.5312.
12. Vázquez-López R, Rivero Rojas O, Ibarra Moreno A, Urrutia Favila JE, Peña Barreto A, Ortega Ortuño GL, Abello Vaamonde JA, Aguilar Velasco IA, Félix Castro JM, Solano-Gálvez SG, Barrientos Fortes T, González-Barrios JA. Antibiotic-resistant septicemia in pediatric oncology patients associated with post-therapeutic neutropenic fever. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 30 [Cited 2021 Apr 25];8(3):106. doi: 10.3390/antibiotics8030106.
13. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Sep [Cited 2019 Jan 14];25(9):1071-80. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.012.
14. Cui J, Li M, Cui J, Wang J, Qiang X, Liang Z. The proportion, species distribution and dynamic trends of bloodstream infection cases in a tertiary hospital in China, 2010-2019. *Infection* [Internet]. 2022 Feb [Cited 2023 Mar 23];50(1):121-30. doi: 10.1007/s15010-021-01649-y.

15. Lendak D, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Chumbita M, García-Pouton N, Cardozo C, Morata L, Suárez-Lledó M, Hernández-Meneses M, Ghiglione L, Marco F, Martínez JA, Mensa J, Urošević I, Soriano A, Garcia-Vidal C. Changing epidemiology of catheter-related bloodstream infections in neutropenic oncohematological patients. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 30 [Cited 2022 Jul 03]. 16(4):e0251010. doi: 10.1371/journal.pone.0251010.
16. Pinelli F, Cecero E, Degl'Innocenti D, Selmi V, Giua R, Villa G, Chelazzi C, Romagnoli S, Pittiruti M. Infection of totally implantable venous access devices: a review of the literature. *J Vasc Access* [Internet]. 2018 May [Cited 2020 Jul 20]19(3):230-42. doi: 10.1177/1129729818758999.
17. Özalp Gerçeker G, Yardımcı F, Aydınok Y. Central line-associated bloodstream infections in children with hematologic and oncologic diseases: first prevalence results from a university hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* [Internet]. 2019 Sep/Oct [Cited 2022 Oct 23];36(5):327-36. doi: 10.1177/1043454219844226.
18. Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT. Distribution of pathogens in central line-associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2013 Feb [Cited 2020 Jul 16]34(2):171-5. doi: 10.1086/669082.
19. Schonardie AP, Beck E, Rigatto MH. Prevalence of bloodstream infection pathogens in hemato-oncological patients and predictors of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections during febrile neutropenia. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2023 Mar-Apr [Cited 2023 Oct 23]27(2):102758. doi: 10.1016/j.bjid.2023.102758.
20. Andrade MM, Luiz WB, da Silva Oliveira Souza R, Amorim JH. The History of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Brazil. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2020 Oct 7 [Cited 2021 Jun 23]2020:1721936. doi: 10.1155/2020/1721936.
21. Zuma AVP, Lima DF, Assef APDC, Marques EA, Leão RS. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Rio de Janeiro displaying susceptibility profiles to non- β -lactam antibiotics. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2017 Apr-Jun [Cited 2021 Feb 17]48(2):237-41. doi: 10.1016/j.bjm.2016.09.016.
22. Rao K, Seekatz A, Bassis C, Sun Y, Mantlo E, Bachman MA. Enterobacterales Infection after Intestinal Dominance in Hospitalized Patients. *mSphere* [Internet]. 2020 Jul 22;5(4):e00450-20. doi: 10.1128/msphere.00450-20.
23. Aabed K, Moubayed N, Alzahrani S. Antimicrobial resistance patterns among different *Escherichia coli* isolates in the Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2021 Jul [Cited 2023 Oct 12]28(7):3776-82. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.03.047.
24. Olowo-Okere A, Ibrahim YKE, Olayinka BO. Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacterial isolates from surgical wounds of patients at a hospital in North Central Nigeria. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2018 Sep [Cited 2022 Feb 10];14:85-9. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.002.
25. Ratchagame V, Prabakaran V. Comparison of risks from central venous catheters and peripheral intravenous lines among term neonates in a tertiary care hospital, India. *J Caring Sci* [Internet]. 2021 May 24 [Cited 2023 Oct 12]10(2):57-61. doi: 10.34172/jcs.2021.012.

BIANCA DE OLIVEIRA FONSECA - <http://lattes.cnpq.br/3499251063102755> - <https://orcid.org/0000-0002-6251-4977>

SORAIA TAVEIRA ROUXINOL - <http://lattes.cnpq.br/6251263167108864> - <https://orcid.org/0000-0003-2908-030X>

ANA MUNHOZ ALBUQUERQUE CAVALCANTI - <http://lattes.cnpq.br/5906245346479121> - <https://orcid.org/0000-0002-4092-5871>

ANA CLÁUDIA ROSA - <http://lattes.cnpq.br/7809403473011306> - <https://orcid.org/0000-0002-3308-1922>

JOSÉ AUGUSTO ADLER PEREIRA - <http://lattes.cnpq.br/4615388062321214> - <https://orcid.org/0000-0003-0530-0697>

ENDEREÇO

JOSÉ AUGUSTO ADLER PEREIRA

Avenida Professor Manoel de Abreu, 444 - 3º andar, Maracanã. Rio de Janeiro/RJ - CEP: 20550-170

E-mail: jadlerpereira@gmail.com

Revisão Bibliotecária - Romulo Arantes

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Recebido: 11/09/24. Aceito: 12/09/24. Publicado em: 06/11/24.